

Revisión

Seguridad de los medicamentos gastrointestinales en el embarazo

Gastrointestinal drugs safety in pregnancy

Dra. Stephanie Viroga

Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Residente de Ginecología. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Maynés López

Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Asistente de Clínica Médica A. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Gustavo Tamosiunas

Profesor Director del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

RESUMEN: Arch Med Interna 2013 - 35(2):49-54

Las embarazadas se consideran población de riesgo para el uso de medicamentos. La incidencia de defectos congénitos en la población general es de 2-4%, y menos del 1% es atribuible a medicamentos. El problema es que la mayoría de los medicamentos tienen un riesgo indeterminado, dado las limitaciones de la evidencia durante el embarazo y la lactancia. Los medicamentos de uso gastrointestinal, son fármacos ampliamente utilizados en la población general y también durante el embarazo. Se realiza una revisión sobre la seguridad fetoneonatal de antieméticos, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H2 de histamina y medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Palabras clave: Medicamentos gastrointestinales, Embarazo, Riesgo fetal.

ABSTRACT: Arch Med Interna 2013 - 35(2):49-54

Pregnant women are considered a risk population in terms of the use of drugs. The incidence of congenital defects in the general population is 2-4%, and less than 1% may be attributed to drugs.

The issue is that most drugs have an undetermined risk, given the limitations of evidence during pregnancy and breastfeeding.

The use of gastrointestinal drugs is very widespread in the general population, as well as during pregnancy.

The paper reviews the fetal/neonatal safety of antiemetics, antacids, proton pump inhibitors, H2 histamine receptor antagonists and drugs used in the therapy of intestinal inflammatory disease.

Keywords: Gastrointestinal drugs. Pregnancy. Fetal risk.

INTRODUCCIÓN

Las embarazadas se consideran población de riesgo para el uso de muchos de los medicamentos, pero a pesar del miedo popular al uso de fármacos durante el embarazo, existe un alto consumo. Datos uruguayos revelan que 96% de las embarazadas consume medicamentos, de las cuales 78% consume 2 o más⁽¹⁾.

Si bien lo más conocido son los efectos farmacológicos sobre el embarazo y principalmente los riesgos feto-neonatales, el embarazo también determina efectos sobre los medicamentos, principalmente por los cambios farmacocinéticos que se producen así como cambios farmacodinámicos. Otro aspecto del embarazo sobre la terapéutica es la no adherencia al tratamiento que se ve aumentada en esta población.

La problemática del riesgo feto-neonatal surge con la catástrofe de talidomida, fármaco comercializado entre 1958 y 1963 como sedante y antiemético durante los tres primeros meses del embarazo. Con su uso se evidenciaron nacimientos de recién nacidos afectados de focomelia (anomalía

congénita con carencia o excesiva cortedad de las extremidades).

Se destaca que la incidencia de defectos congénitos en la población general es de 2-4%, y que menos de 1% es atribuible a medicamentos⁽²⁾. Un punto no menor, y a veces olvidado, es que hasta 50% de los embarazos no son planeados, por lo que se debe entender al riesgo teratógeno como un riesgo en toda la edad reproductiva de la mujer. El principal problema es que la mayoría de los medicamentos tienen un riesgo indeterminado, dadas las limitaciones de la evidencia durante el embarazo y la lactancia. Existe un vacío de conocimientos principalmente en eficacia, seguridad e impacto de los cambios farmacocinéticos de los medicamentos durante el embarazo. Esto podría explicarse por limitaciones metodológicas que van desde el aspecto regulatorio de realizar estudios en embarazadas, así como la dificultad de lograr un número significativo en patologías particulares en esta etapa de la vida. La mayoría de la evidencia surge de reportes de casos, estudios epidemiológicos, registros de malformaciones congénitas, con escasos ensayos clínicos controlados.

Muchos autores consideran que en el embarazo se prescribe sin evidencia⁽⁹⁾.

La mayoría de los medicamentos atraviesan la placenta y llegan así al complejo feto-ovular, lo que puede inducir cambios según la etapa gestacional, con eventual riesgo fetal. Surgen así diferentes clasificaciones para los medicamentos según el riesgo feto-neonatal. La más aceptada mundialmente es la clasificación de la Food and Drug Administration (FDA), que si bien es la más utilizada actualmente presenta múltiples limitaciones^(4,5). Dentro de éstas se destaca lo poco específica catalogando aproximadamente a 80% de los medicamentos como categoría C o D. Se critica también que la categoría otorgada a muchos de los fármacos es extrapolada de datos en animales, como por ejemplo la

talidomida la que no demostró teratogenicidad en ratas por lo que se utilizó como segura en humanos, determinando las malformaciones mencionadas. Esta clasificación además no toma en cuenta la experiencia clínica, categorizando varios medicamentos por ejemplo como D dado la ausencia de ensayos clínicos que demuestren su seguridad a pesar de que su amplio uso clínico no ha demostrado aumento del riesgo feto neonatal. Tampoco se valora dentro de las categorías ni la frecuencia, intensidad ni tipo de efecto adverso descrito (malformaciones menores versus malformaciones mayores por ejemplo). Otra clasificación utilizada en los últimos años es la australiana, con diferencias con la clasificación de la FDA, principalmente porque no es una clasificación jerárquica, y suma a las categorías tanto la experiencia clínica como

Tabla I. Comparación clasificación riesgo feto-neonatal FDA y clasificación de la agencia australiana (ADEC: Australian Drug Evaluation Committee).

| Clasificación de Riesgo | FDA | ADEC | |
|-------------------------|--|--|---|
| A | Estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no han demostrado aumento del riesgo de anomalías fetales | Fármacos ingeridos por gran número de mujeres embarazadas y en edad reproductiva, sin aumento en frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos fetales | |
| B | Estudios en animales no han demostrado evidencia de daño en el feto. No hay estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, o estudios en animales han mostrado efectos adversos, pero estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas han fallado en demostrar riesgo para el feto. | Fármacos que han sido tomados por un número limitado de embarazadas o mujeres en edad reproductiva sin aumento en la frecuencia de malformaciones congénitas o efectos nocivos fetales directos o indirectos. Experiencia en humanos es limitada. Los resultados de los estudios de toxicología están indicados para hacer tres subdivisiones: | B1: Estudios en animales no han mostrado aumento de daño fetal B2: Estudios en animales son inadecuados o pueden faltar, pero datos disponibles muestran carencia de evidencia de aumento en daño fetal; las significancia de ello es considerada incierta en humanos. B3: Estudios en animales han mostrado evidencia de aumento de daño fetal, la significancia de ello se considera incierta en humanos. |
| C | Estudios en animales han mostrado efectos adversos sobre el feto, pero no hay estudios adecuados y bien controlados en seres humanos, o no se dispone de estudios animales y no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas | Fármacos los cuales debido a su efecto farmacológico han causado o se sospecha que han causado efectos nocivos fetales en humanos o neonatos sin causar malformaciones. Estos efectos pueden ser reversibles. | |
| D | Estudios, adecuados bien controlados u observacionales, en mujeres embarazadas han demostrado riesgo para el feto. Sin embargo, los beneficios de la terapia deben sopesarse a los potenciales riesgos | Fármacos que han causado un aumento en la incidencia de malformaciones fetales en humanos o daño irreversible. Estas drogas podrían tener también efectos farmacológicos adversos. | |
| X | Estudios, adecuados bien controlados u observacionales, en animales o mujeres embarazadas han demostrado evidencia de anomalías fetales. El uso de estos medicamentos está contraindicado en mujeres que están o puedan estar embarazadas. | Los fármacos que tiene un alto riesgo de causar daño permanente en el feto que deberían no usarse en el embarazo o cuando haya la posibilidad de ello. | |

el tipo de daño determinado⁽⁶⁾.

Para el uso de un medicamento durante el embarazo, no alcanza con conocer la clasificación de riesgo otorgada, sino que deben considerarse otras variables como momento del embarazo, tipo de efecto, tiempo de exposición entre otros.

Los medicamentos de uso gastrointestinal, son fármacos ampliamente utilizados en la población general y también durante el embarazo. A la hora de seleccionar este tipo de medicamentos se debe realizar un correcto balance beneficio-riesgo, teniendo en cuenta la existencia o no de beneficio demostrado y el riesgo durante embarazo. A los riesgos del paciente (madre) se deben agregar los riesgos feto-neonatales.

Se realizó una revisión sobre la seguridad fetoneonatal de antieméticos, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H2 de histamina y medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. La búsqueda bibliográfica incluyó las bases de datos Medline y Timbó. Se incluyeron ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de cohortes y series de casos. Como se evaluó seguridad, se incluyeron además notificaciones de eventos adversos y boletines de farmacovigilancia.

Antieméticos

Las náuseas y los vómitos son síntomas frecuentes durante el embarazo, presentándose hasta en el 80% de las embarazadas durante el primer trimestre, sin embargo la frecuencia de hiperemesis gravídica es menor al 1%⁽⁷⁾.

El tratamiento farmacológico sólo es necesario en una baja proporción de pacientes para evitar alteraciones hidroelectrolíticas. Los antieméticos utilizados son: antagonistas de los receptores de dopamina D2 metoclopramida y domperidona y antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT3: ondansetrón.

ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Metoclopramida es un antagonista de receptores de dopamina D2 a nivel del sistema nervioso central y periférico y antagonista del receptor 5-HT3 a dosis elevadas.

En el tratamiento de la hiperemesis gravídica no ha sido extensamente estudiada, se dispone de pocos estudios con muestras pequeñas.

Un estudio prospectivo con 125 embarazadas no mostró mayor riesgo de malformaciones, aborto espontáneo o bajo peso al nacer⁽⁸⁾.

Otro estudio comparó 309 embarazos expuestas a metoclopramida con 13.327 controles no expuestas, no evidenciándose mayor riesgo de malformaciones fetales OR = 1,11; 95% (CI): 0,6-2,1; bajo peso al nacer OR = 1,79; 95% CI: 0,8-3,9 o parto pretérmino (OR = 1,02; 95 CI: 0,6-1,7)⁽⁹⁾.

En 2009 se publicó un estudio retrospectivo con mayor número de pacientes expuestas, que incluyó 3.458 nacimientos de embarazos que recibieron metoclopramida antes de la semana 13 de gestación. No se evidenciaron diferencias en el riesgo de malformaciones mayores y menores, parto pretérmino, muerte perinatal, bajo peso y APGAR menor a 7⁽¹⁰⁾.

Si bien la metoclopramida en el embarazo no ha sido extensamente estudiada y por lo tanto el tratamiento de náuseas y vómitos durante la gestación no constituye una indicación aprobada, es un antiemético ampliamente utilizado en esta situación clínica.

El amplio uso de metoclopramida durante el embarazo, permite considerarlo un medicamento seguro, ya que incluso un leve aumento del riesgo fetal hubiera determinado impac-

to en la salud pública.

No se recomienda el uso de metoclopramida durante lactancia por el riesgo de reacciones adversas extrapiramidales en lactantes.

Domperidona es un antagonista del receptor D2 que no atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que su actividad antiemética es limitada al área postrema.

No se encontraron estudios clínicos que evaluaran eficacia y seguridad de domperidona en el tratamiento de las náuseas y vómitos en pacientes embarazadas, así como tampoco notificaciones de efectos adversos.

No se han reportado efectos adversos de domperidona durante la lactancia; sin embargo la FDA emitió una alerta acerca del uso de domperidona para estimular la lactancia por el riesgo de efectos adversos⁽¹¹⁾.

ANTAGONISTAS SEROTONINÉRGICOS

Ondansetrón es un antagonista 5HT3, aprobado para el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia citotóxica y radioterapia, y para la prevención y el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en adultos y niños. Los datos de ondansetrón en el embarazo también son limitados. Los estudios realizados con animales no señalan efectos teratogénicos.

Existen algunos casos publicados de uso de ondansetrón en el tratamiento de la hiperemesis gravídica con efectividad, no habiéndose reportado efectos adversos⁽¹²⁾.

Un estudio que incluyó 176 embarazadas expuestas a ondansetrón durante el primer trimestre, no mostró diferencias significativas en cuanto a riesgo de malformaciones mayores, peso y edad gestacional al nacer⁽¹³⁾.

Recientemente, se publicó un estudio retrospectivo en el que recibieron ondansetrón 1.970 embarazadas. En comparación con las mujeres no expuestas, las tratadas con ondansetrón no presentaron mayor riesgo de aborto espontáneo, muerte fetal, parto pretérmino, bajo peso para la edad gestacional o malformaciones congénitas mayores⁽¹⁴⁾.

Por lo tanto, de acuerdo a la evidencia analizada y la experiencia clínica, la metoclopramida sería la opción terapéutica más segura.

Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en el embarazo tiene una incidencia de 40-85%^(15,16). Los fármacos más utilizados son los antiácidos, inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas histaminérgicos H2.

Antiácidos

Los antiácidos son preferidos por los pacientes, dado el rápido y efectivo alivio de los síntomas, sin embargo no existen ensayos clínicos controlados que demuestren su eficacia.

En cuanto a la seguridad fetal, si bien no todos los antiácidos son categorizados por las clasificaciones de riesgo, no existen reportes de casos de aumento del riesgo de malformaciones fetales.

Los antiácidos con hidróxido de aluminio no han demostrado teratogénesis en animales, considerándose seguros en cuanto sean evitadas altas dosis en forma crónica. Su administración conjunta con lácteos o citratos podría aumentar la incidencia de bajo peso fetal⁽¹⁷⁾. El hidróxido de magnesio tampoco demostró teratogenicidad en animales. En neonatos expuestos intra útero a altas concentraciones en forma crónica se ha informado hipermagnesemia, disminución

tono muscular y somnolencia⁽¹⁷⁾. Existen reportes de casos de síndromes maternos caracterizados por hipercalcemia, insuficiencia renal y alcalosis metabólica por uso excesivo de antiácidos con carbonato de calcio⁽¹⁸⁾. Se ha descrito a nivel fetal hipomagnesemia con aumento de los reflejos tendinosos profundos y el tono muscular⁽¹⁷⁾. Se ha visto también con el uso de aquellos antiácidos con bicarbonato de sodio alcalosis metabólica y sobrecarga hídrica materna y fetal⁽¹⁹⁾. Los antiácidos pueden disminuir la absorción de suplementos de hierro, por lo que deben administrarse separados en el tiempo de la ingesta de hierro⁽²⁰⁾.

Inhibidores de la Bomba de Protones

Es bien conocida la eficacia de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en el tratamiento de la ERGE. Las categorías de riesgo de los distintos IBP difiere entre omeprazol y los demás fármacos del grupo, tanto lanzoprazol, pantoprazol como rabeprazol son considerados categoría B mientras omeprazol categoría C, lo que ha conducido al mito de los obstetras de evitar este último en el embarazo a favor de los anteriores. La categoría C del omeprazol surge de teratogenicidad en animales, en estudios con dosis decenas de veces superiores a las utilizadas terapéuticamente, sin embargo a pesar de esta clasificación existe suficiente evidencia clínica de la seguridad del mismo en la mujer embarazada.

Un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico publicado en el año 2005 que comparó 410 embarazadas expuestas a IBP (295 omeprazol, 62 lanzoprazol, 53 pantoprazol) en 85-90% expuestas en primer trimestre versus 868 embarazadas control no evidenció aumento del riesgo de malformaciones mayores, con riesgo relativo para omeprazol de 0,95 (IC 95% 0,46-1,98), Lanzoprazol 1,04 (IC 95% 0,25-4,21) y Pantoprazol 0,55 (IC 95% 0,08-3,95)⁽²¹⁾.

Un estudio cohorte, de Pasternak publicado en el año 2010, utilizó diferentes bases de datos para valorar la asociación del uso de IBP y malformaciones congénitas mayores. La cohorte en estudio incluyó 80.000 nacimientos, de los cuales aproximadamente 5.000 estuvieron expuestos a IBP preconcepcional y en el primer trimestre. No se evidenció aumento del riesgo de malformaciones mayores, odds ratio: 1,10 (IC 95% 0,91-1,34) con la exposición a cualquier IBP, ni en el análisis por cada uno de ellos⁽²²⁾.

Con la información analizada se deduce que es seguro utilizar IBP durante el embarazo.

Si se considera una de las reglas de uso de fármacos durante el embarazo: uso de fármaco con mayor tiempo en el mercado y con mayor información de seguridad fetal humana, es posible recomendar el uso de omeprazol.

Los IBP son fármacos compatibles con la lactancia. Si bien no existen estudios de uso durante la lactancia es posible que estos fármacos disminuyan la secreción ácida gástrica del recién nacido. El omeprazol es considerado categoría

1 de riesgo por la clasificación de la OMS mientras que los otros se consideran categoría 2 (compatible con la lactancia, vigilar al lactante por posibles efectos colaterales) debido por ejemplo a que el lanzoprazol en animales posee efecto carcinogénico⁽¹⁷⁾.

Antagonistas histaminérgicos H2

Dentro de este grupo, los diferentes fármacos (ranitidina, famotidina y cimetidina) son considerados categoría B de la clasificación de riesgo de la FDA.

Un estudio prospectivo del año 2005 analizó el riesgo de malformaciones mayores en 553 embarazadas expuestas a antagonistas H2 (335 pacientes con ranitidina, 113 pacientes con cimetidina y 75 pacientes con famotidina), de las cuales la mayoría tuvo una exposición en el primer trimestre. El mismo no evidenció aumento del riesgo de malformaciones con un RR de 0,78 (IC 95% 0,42-1,44)⁽²³⁾.

Un metaanálisis publicado en el año 2009, que incluyó trabajos con exposición en el primer trimestre a antagonistas H2, comparado con grupo no expuesto (n pacientes expuestas: 2.398 y n pacientes no expuestas: 119.892), no encontró diferencias en la presencia de malformaciones (OR: 1,14 - IC 95% 0,89-1,45)⁽²⁴⁾. Cimetidina presenta un débil efecto antiandrogénico en estudios animales y se ha descrito ginecomastia en adultos hombres. Este efecto no se ha descrito con los otros antagonistas H2⁽²⁵⁾. Los antagonistas H2 son fármacos compatibles con la lactancia, siendo el de menor concentración en la leche materna la famotidina.

Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tiene un pico de incidencia entre los 15 y 25 años, y afecta por lo tanto a mujeres en edad reproductiva. La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa activa durante el embarazo se ha asociado a un aumento en la incidencia de abortos, muerte perinatal, bajo peso al nacer y partos de pretérmino⁽²⁶⁾.

Mesalazina

Mesalazina o 5-aminosalicílico (5-ASA) es un antiinflamatorio. Se desconoce el mecanismo de acción exacto. Su efecto terapéutico se debe a un efecto antiinflamatorio tóxico sobre la mucosa intestinal. Se dispone de presentaciones para uso vía oral y vía rectal, ambos de acción tóxica. La mesalazina ha demostrado eficacia en inducir y mantener remisión de la enfermedad inflamatoria intestinal medida por variables clínicas y endoscópicas. Este beneficio evidenciado, ha determinado que se incluya como primera línea en el tratamiento del empuje leve a moderado en varias guías de práctica clínica⁽²⁷⁾. En un estudio que incluyó 60 embarazadas expuestas a 5-ASA durante 30 días previos a la concepción o durante el primer trimestre, no se evidenció mayor riesgo de malformaciones (OR: 1,9- IC 95% intervalo

Tabla II. Ejemplos de fármacos antiácidos en Uruguay.

| Antiácidos | | Ejemplos de Marcas comerciales en Uruguay | Clasificación FDA | Clasificación Australiana |
|--------------|-----------------------|---|-------------------|---------------------------|
| Con aluminio | Fosfato de aluminio | Neo fosfalum® | No disponible | No disponible |
| | Hidróxido de aluminio | Gelal® | B | No disponible |
| Con magnesio | Hidróxido de mag | Leche de magnesia® | No disponible | No disponible |
| Con calcio | Carbonato de calcio | Noacid® | No disponible | No disponible |
| Con sodio | Bicarbonato de sodio | | C | No disponible |

de confianza: 0,7-5,4)⁽²⁸⁾.

Otro estudio retrospectivo evaluó 179 embarazadas expuestas a 5-ASA o sulfasalazina durante el primer trimestre no evidenciando mayor riesgo de parto de pretérmino o malformaciones congénitas⁽²⁹⁾.

Mesalazina es considerada compatible con la lactancia. La Academia Americana de Pediatría recomienda utilizarlo con precaución por posibles efectos adversos como reacciones alérgicas que produzcan diarreas acuosas.

Azatioprina

La azatioprina es un antimetabolito inhibidor de la síntesis de las purinas, que es metabolizada a 6-mercaptopurina. Su principal efecto adverso es la mielotoxicidad. En relación a su seguridad en el embarazo azatioprina y 6 mercaptopurina son consideradas categoría D de la FDA. No se ha demostrado teratogenicidad en humanos.

La mayoría de los datos de la seguridad en el embarazo provienen del tratamiento de enfermedades reumatológicas y en la prevención del rechazo en pacientes trasplantadas.

En el tratamiento de la EII en pacientes embarazadas la información disponible es más limitada. Los casos publicados no muestran mayor riesgo de eventos adversos perinatales. En un estudio retrospectivo que estudió 16 embarazos en 14 mujeres no se observaron malformaciones.⁽³⁰⁾

Otro trabajo evaluó 155 mujeres expuestas a azatioprina durante el embarazo no mostró mayor riesgo de aborto espontáneo, malformaciones congénitas mayores, neoplasias o mayor riesgo de infecciones.⁽³¹⁾ Se ha identificado 6-mercaptopurina en el calostro y en la leche materna de mujeres en tratamiento con azatioprina pero no se ha evidenciado mayor riesgo de infecciones o mielosupresión en los recién nacidos.

Anticuerpos monoclonales.

La terapia biológica para la EII incluye los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de necrosis tumoral α (Anti-TNF). Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa activa, moderada a grave, refractaria a tratamiento convencional con corticoides e inmunomoduladores. Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn grave refractaria. No está aprobado su uso en el embarazo.

Se estudió la seguridad de infliximab en 146 embarazadas tratadas por enfermedad de Crohn o artritis reumatoide no mostrándose mayor riesgo de malformaciones o eventos adversos perinatales.⁽³²⁾

Se encontraron casos publicados sobre el uso de adalimumab en pacientes embarazadas con enfermedad de Crohn, habiendo mostrado eficacia y no reportándose eventos adversos perinatales.⁽³³⁾

Si bien no se ha evidenciado mayor riesgo de malformaciones con el uso de anti TNF, es muy limitado el número de embarazos expuestos hasta el momento para establecer su seguridad.

Los anticuerpos monoclonales atraviesan la placenta y como son inmunoglobulinas se excretan en la leche materna, por lo que aumentaría el riesgo de infecciones en los recién nacidos expuestos y por lo tanto no se recomienda las vacunas a virus vivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Viroga S, Ramos C, Artagaveytia P, Speranza N, Tamosiunas G. Consumo de medicamentos en mujeres embarazadas del Cen-

tro Hospitalario Pereira Rossell. En: Sociedad Ginecológica del Uruguay. XVI Congreso Uruguayo de Ginecología y Obstetricia, Montevideo; 2012.

2. Erdeljić V., Francetić I., Makar-Aušperger K., Likić R., Radačić-Aumiler M. Clinical pharmacology consultation: a better answer to safety issues of drug therapy during pregnancy? Eur J Clin Pharmacol. 2010; 66:1037-1046.
3. Thomas S., Yates L. Prescribing without evidence - pregnancy. Br J Clin Pharmacol. 2012;74(4): 691-7.
4. U.S. Food and Drug Administration [sede web], Silver Spring: FDA; 2013. [acceso: marzo 2013]. Disponible en: www.fda.gov
5. Sánchez O., López Gil R. Manejo de fármacos durante el embarazo. Inf Ter Sist Nac Salud. 2011; 35: 107-113.
6. Australia. Department of Health and Ageing. Therapeutic Good Administration. Prescribing medicines in pregnancy database [base de datos en internet]. Woden: TGA[última actualización 14 de octubre de 2011; acceso marzo de 2013]. Disponible en: www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm
7. Broussard CN, Richter JE. Nausea and vomiting of pregnancy Gastroenterol Clin North Am. 1998 Mar;27(1):123-51.
8. Berkovitch M, Mazzota P, Greenberg R, Elbird D, Addis A, Schuler-Faccini L, et al. Metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective multicenter international study. Am J Perinatol 2002;19:311-316.
9. Sorensen HT, Nielsen GL, Christensen K, Tage-Jensen U, Ekbohm A, Baron J. Birth outcome following maternal use of metoclopramide. Br J Clin Pharmacol 2000;49:264-268.
10. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The Safety of Metoclopramide Use in the First Trimester of Pregnancy. N Engl J Med 2009; 360:2528-253.
11. FDA. FDA warns against women using unapproved drug, domperidone, to increase milk production. Junio de 7, 2004. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm173886.htm>
12. Siu SS, Yip SK, Cheung CW, Lau TK. Treatment of intractable hyperemesis gravidarum by ondansetron. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002 Oct 10;105(1):73-4.
13. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. BJOG 2004;111(9):940-3.
14. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in Pregnancy and Risk of Adverse Fetal Outcomes N Engl J Med 2013; 368:814-823.
15. Olans LB & Wolf JL. Gastroesophageal reflux in pregnancy. Gastrointest Endosc Clin N Am 1994; 4(4): 699-713.
16. Torbey CF & Richter JE. Gastrointestinal motility disorders in pregnancy. Semin Gastrointest Dis 1995; 6(4): 201-216.
17. Berdaguer P. Medicamentos, embarazo y lactancia: riesgos para el feto, el neonato y el lactante. Buenos Aires: AscuneHnos, 2008.
18. McGuinness B, Logan JL. Milk alkali syndrome. Ulster Med J 2002;71(2):132-5.
19. Mahadevan U. Gastrointestinal medications in pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21(5):849-77
20. Ali RA, Egan L J. Egan Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21(5):793-806.
21. Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, Schaefer C, van Tonnigen MR, Clementi M, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 269-275.
22. Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med 2010; 363:2114-23.
23. Garbis H, Elefant E, Diav-Citrin O, Mastroiacovo P, Schaefer C, Vial T, et al. Pregnancy outcome after exposure to ranitidine and other H²-blockers A collaborative study of European Network of Teratology Information Services. Reproductive Toxicology 19 (2005) 453-458.
24. Gill SK, O'Brien L, Koren G. The Safety of histamine 2 (H2) blockers in pregnancy: a meta-analysis. Dig Dis Sci (2009) 54:1835-1838.
25. Parker S, Schade RR, Pohl CR, Gavaler JS, Van Thiel DH. Prenatal and neonatal exposure of male pups to cimetidine but not

- ranitidine adversely affects subsequent adult sexual function. *Gastroenterol* 1984; 86: 675-680.
26. Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, et al. A meta analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut*. 2007; 56: 830-7.
 27. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60:571-607.
 28. Nogard B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen B A, Sorensen HT. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study *Gut*. 2003; 52(2): 243–247.
 29. Nogard B, Pedersen L, Christensen L, Sorensen HT. Therapeutic Drug Use in Women With Crohn's Disease and Birth Outcomes: A Danish Nationwide Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102(7): 1406-1413.
 30. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy a inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1990;99(2):443-6.
 31. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2003; 124(1):9-17.
 32. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2385-92.
 33. Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut*. 2005 June; 54(6): 890.